

Estatinas e Isquemia do Miocárdio Induzida pelo Esforço.

Da Relevância dos Efeitos Pleiotrópicos à Importância da Redução do Colesterol das LDL [74]

PEDRO MARQUES DA SILVA

Núcleo de Investigação Arterial e da Consulta de Hipertensão e Dislipidemias
do Serviço de Medicina do Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2004;23(9):1109-1114

Palavras-Chave

Estatinas; Isquemia do miocárdio;
Diagnósticos não invasivos; Efeitos pleiotrópicos

Statins and Exercise-Induced Myocardial Ischemia. From Vascular Pleiotropic Effects to the Importance of Reducing LDL-Cholesterol

Key words

Statins; Myocardial ischemia;
Non-invasive diagnostic tests; Pleiotropic effects

As dislipidemias aterogénicas, e em particular a hipercolesterolemia, estão firmemente relacionadas com todas as formas de doença aterotrombótica. Estabelecido, inicialmente, com base em estudos epidemiológicos vários e em modelos experimentais, mais ou menos complexos, o nexo entre dislipoproteinemias e doença vascular aterosclerótica viu acrescida a sua causalidade com a solidez dos resultados emanados dos diversos estudos de intervenção com estatinas.

Indicadas, inicialmente, na prevenção primária e secundária em doentes com risco coronário elevado, as suas indicações, nos últimos anos, têm-se alargado a outras formas de doença vascular, com um substrato fisiopatológico comum: transplantados renais e cardíacos, diabéticos (com síndrome metabólica e resistência à insulina), indivíduos com risco elevado de doença cerebrovascular (ou com outras formas de doença aterosclerótica), mulheres na pós-menopausa (e outros factores de risco coexistentes) e hipertensos com risco elevado (nomeadamente com hipertrofia ventricular esquerda e/ou alteração da elasticidade arterial).

Atherogenic dyslipidemias, in particular hypercholesterolemia, are strongly associated with all forms of atherothrombotic disease. The link between dyslipoproteinemias and atherosclerotic vascular disease, initially established on the basis of epidemiological studies and in experimental models of varying complexity, has been confirmed by the conclusive results of various studies on the use of statins.

Initially recommended for primary and secondary prevention in patients at high risk of coronary artery disease, the indications for statins have recently been extended to other forms of vascular disease with a common pathophysiological substrate: in patients following liver and heart transplantation, diabetic patients with metabolic syndrome and insulin resistance, those at high risk of cerebrovascular disease or with other forms of atherosclerotic disease, postmenopausal women with other coexisting risk factors and high-risk hypertensives, particularly those with left ventricular hypertrophy and/or alterations in arterial compliance.

No entanto, o efeito da terapêutica redutora dos lípidos na doença coronária crónica e nos testes de diagnóstico não invasivo de isquemia do miocárdio, a sua relação com a melhoria da função endotelial e as suas implicações prognósticas não estão ainda definitivamente estabelecidas⁽¹⁻⁶⁾.

Alguns trabalhos, ao sublinharem os efeitos ditos pleiotrópicos (não directamente relacionados com os lípidos) das estatinas⁽⁷⁻¹⁰⁾ aventam o uso alargado destes fármacos nos doentes com angor estável, procurando minorar e corrigir os efeitos da doença aterosclerótica e dos fenómenos de isquemia na função cardíaca e no seu prognóstico, a curto e a longo prazo.

Neste número da Revista Portuguesa de Cardiologia, V. Verri et al.⁽¹¹⁾ apresentam os resultados de um estudo prospectivo, aleatorizado, em dupla ocultação, contra placebo, em 25 doentes com doença coronária e hipercolesterolemia e que pretendeu estimar o efeito, a curto prazo, da redução do colesterol das LDL (LDL-C), com simvastatina (10 a 20 mg/dia), na isquemia do miocárdio induzida pelo esforço (avaliada pela prova de esforço electrocardiográfica). O tratamento com doses baixas de simvastatina esteve associado, a par da esperada correcção de perfil lipídico, a «uma melhoria significativa da depressão do segmento ST», com «redução da frequência da aparecimento da dor precordial» com o esforço e uma aparente melhora da classe funcional⁽¹¹⁾.

Ao considerarmos, com Ross e colaboradores^(12, 13), a doença vascular aterosclerótica como um processo fibroproliferativo com disfunção endotelial, secreção e expressão de citocinas e factores de crescimento, chamada de células inflamatórias, diferenciação fenotípica da célula muscular lisa (e migração posterior para a íntima), formação e acumulação de células espumosas (*foam cells*) e sobredeposição de proteínas da matriz (colagénio, elastina e proteoglicanos), podemos supor que as estatinas são capazes de modular favoravelmente a quase totalidade destes processos^(7-10, 14, 15).

O estudo de Verri et al.⁽¹¹⁾ não permite aclarar se o efeito aparente da simvastatina deriva dos seus efeitos hipolipemiantes (e moduladores do metabolismo lipídico) ou de possíveis efeitos directos nos vasos coronários (ou na função miocárdica). No entanto, a melhoria precoce dos parâmetros estudados aponta para o envolvimento de prováveis mecanismos funcio-

However, the effect of lipid-lowering therapy in chronic coronary disease and in non-invasive diagnostic tests for myocardial ischemia, the extent to which it improves endothelial function and the prognostic implications have yet to be fully established⁽¹⁻⁶⁾.

Several studies have stressed the pleiotropic effects (those not directly related to lipids) of statins⁽⁷⁻¹⁰⁾ and suggested the wider use of these drugs in patients with stable angina in an attempt to lessen the effects of atherosclerotic disease and ischemia on cardiac function and on short- and long-term prognosis.

In this issue of the Portuguese Journal of Cardiology, V. Verri et al.⁽¹¹⁾ present the results of a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study of 25 patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia, the aim of which was to assess the short-term effect of lowering LDL cholesterol (LDL-C) with simvastatin (10 to 20 mg/day) on exercise-induced myocardial ischemia as assessed by exercise electrocardiography. Treatment with low doses of simvastatin, besides correcting the lipid profile as expected, was associated with “significant improvement in ST-segment depression”, “reduction in the frequency of precordial pain” on exertion and an apparent improvement in functional class⁽¹¹⁾.

If, like Ross and others^(12, 13), we accept atherosclerotic vascular disease to be a fibroproliferative process associated with endothelial dysfunction, secretion and expression of cytokines and growth factors, summoning of inflammatory cells, phenotypic differentiation of smooth muscle cells that then migrate to the intima, formation and accumulation of foam cells and overproduction of matrix proteins (collagen, elastin and proteoglycans), we can assume that statins can have a favorable effect on almost all these processes^(7-10, 14, 15).

The study by Verri et al.⁽¹¹⁾ does not clarify whether the apparent effect of simvastatin stems from its lipid-lowering effects and modulation of lipid metabolism, or from its possible direct action on coronary vessels or myocardial function. However, the rapid improvement in the parameters studied indicates that mechanisms related to improved endothelium-dependent vasodilatory function are probably involved, which will affect other anatomical and structural processes linked to atherogenesis and

nais, relacionados com a melhoria da função vasodilatadora dependente do endotélio, que só, a mais longo prazo, influiriam noutros possíveis processos anatómicos e estruturais arrolados à aterogénese (e à remodelação vascular associada).

O efeito das estatinas na função endotelial está hoje largamente documentado e melhor esclarecido^(7, 10, 16-19). A inibição da redutase do HMG-CoA (e os fenómenos intracelulares com ela articulados) modula a formação de microdomínios de membrana e a quantidade de caveolina-1, favorecendo a expressão e activação da forma constitutiva endotelial da sintetase do monóxido de azoto (eNOS); por outro lado, a redução dos esteróis interfere com a formação de microdomínios patológicos e com a indução da apoptose⁽¹⁸⁾, ao mesmo tempo que reduz a produção de radicais livres (inactivadoras do NO) e que interfere na prenilação da Rho GTPase, prevenindo a sua trasladação para a membrana e a regulação adversa da eNOS. Finalmente, ao activarem a serina/treonina cínase Akt (proteína cínase B) nas células endoteliais^(16, 17), as estatinas ampliam a fosforização da eNOS e a síntese de NO.

Dessa forma, a melhoria da vasodilatação endotelial coronária, conseguida com a terapêutica redutora dos lípidos, pode facilitar a melhoria da perfusão miocárdica e da reserva de fluxo coronário, reconhecidamente diminuída nos doentes coronários hipercolesterolemicos⁽²⁰⁾, nos indivíduos com hipercolesterolemia familiar⁽²¹⁾ e nos homens assintomáticos com um risco elevado⁽²²⁾.

Consistentes com estes enunciados fisiopatológicos, vários trabalhos – tal como o de Verri et al.⁽¹¹⁾ – sugerem que a correcção da dislipidemia com estatinas melhora a reserva coronária, o fluxo máximo de perfusão miocárdica e as resistências coronárias e preserva a função contráctil nos doentes com graus diversos de doença coronária^(1-4, 23, 24). O uso de estatinas irrompe, assim, como um imperativo em todos os doentes com aterosclerose coronária.

Contudo, no Lipid Intervention Study in Kyoto, o tratamento a longo prazo com pravastatina (10 a 20 mg/dia) não alterou a taxa de indivíduos com respostas positivas isquémicas ao esforço, apesar de facilitar uma redução significativa do risco de doença cerebrovascular e de mortalidade não coronária, ao fim de três anos de tratamento⁽⁵⁾. Por outro lado, mais recente-

associated vascular remodeling only in the longer term.

The effect of statins on endothelial function is now widely documented and well understood^(7, 10, 16-19). Inhibition of HMG-CoA reductase, and associated intracellular phenomena, modulate the formation of membrane microdomains and the quantity of caveolin-1 expressed, encouraging the expression and activation of the endothelial constitutive form of nitric oxide synthase (eNOS); at the same time, reduction in sterols interferes with formation of pathological microdomains and induction of apoptosis⁽¹⁸⁾, while also reducing production of free radicals (NO inactivators), which interferes with prenylation of Rho GTPase, preventing its transfer to the membrane and adverse regulation of eNOS. Finally, by activating the serine-threonine kinase Akt (protein kinase B) in endothelial cells^(16, 17), statins increase phosphorylation of eNOS and NO synthesis.

Thus, the improvement in coronary endothelial vasodilation obtained with lipid-lowering therapy may contribute to improved myocardial perfusion and coronary flow reserve, which is known to be diminished in patients with hypercholesterolemia and coronary disease⁽²⁰⁾, in individuals with familial hypercholesterolemia⁽²¹⁾ and in asymptomatic men at high coronary risk⁽²²⁾.

Consistent with these pathophysiological findings, several studies, such as that of Verri et al.⁽¹¹⁾, suggest that correction of dyslipidemia with statins improves coronary reserve, maximum myocardial perfusion flow and coronary resistance, and preserves contractile function in patients with coronary artery disease of varying severity^(1-4, 23, 24). The use of statins thus emerges as essential in all patients with coronary atherosclerosis.

However, in the Lipid Intervention Study in Kyoto, long-term treatment with pravastatin (10 to 20 mg/day) did not change the proportion of individuals with positive ischemic response on exertion, although it did lead to a significant reduction in risk for cerebrovascular disease and non-coronary mortality after three years of treatment⁽⁵⁾. More recently, Bogaty et al.⁽⁶⁾ showed that the short-term improvement in endothelial function found with atorvastatin (titrated up to 80 mg/day and LDL-C < 100 mg/dl) had no impact on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina. However, the pa-

mente, Bogaty et al.⁽⁶⁾ sublinharam que a melhoria, a curto prazo, da função endotelial verificada com a atorvastatina (com titulação da dose até aos 80 mg/dia e um LDL-C <100 mg/dl) não teve qualquer impacto na isquemia miocárdica induzida pelo esforço em doentes com angina estável. No entanto, o grupo de doentes deste último estudo, quando comparado com os estudados por Verri et al.⁽¹¹⁾, tinha uma média superior de idade e uma prevalência maior de diabéticos e de indivíduos submetidos a pontagem coronária.

Estes resultados aparentemente discordantes – mas de importância reduzida face aos resultados obtidos com as estatinas, em doentes de risco elevado, na morbimortalidade coronária e total – obrigam à análise, ainda que sumária, de alguns aspectos metodológicos.

A diferença de risco individual e a prevalência distinta de doenças e factores de risco coexistentes nas populações estudadas é factor que não pode ser esquecido, nem diminuído na sua importância. A história natural da doença aterosclerótica e os seus efeitos na função endotelial e nas suas características morfo-funcionais (com redução da expressão da mRNA da eNOS) é capaz de influir, de forma muito diversa, na resposta a estímulos preponderantemente endoteliais⁽²⁵⁾.

Por outro lado, os resultados positivos obtidos com outras técnicas, como a angiografia digital de subtracção ou a tomografia de emissão de positrões, não são extrapoláveis para os estudos que recorrem a testes ergométricos electrocardiográficos, uma vez que as suas acuidades diagnósticas são distintas e que não permitem diferenciar à custa de que região é que se dá a melhoria de fluxo coronária, sabendo que a região subendocárdica é a mais afectada pela isquemia induzida pelo esforço.

Este é, aliás, um último ponto que penso merecer alguma atenção. Apesar de, no estudo em consideração⁽¹¹⁾, quase todos os doentes terem doença coronária clinicamente significativa, comprovada por arteriografia anterior ou por antecedentes comprovados de enfarte do miocárdio, é, largamente, reconhecido que a electrocardiografia de esforço tem uma sensibilidade e uma acuidade preditiva diagnóstica muito limitada, além do mais agravada pela supra-aplicação interpretativa da análise Baysiana (relação do desempenho do teste com a prevalência da doença na população), quando os

tients in this study had a higher mean age and a greater prevalence of diabetes and of individuals who had undergone coronary artery bypass grafting than those studied by Verri et al.⁽¹¹⁾.

This apparent disagreement – although of less importance in the light of the results obtained with statins in terms of coronary and overall morbidity and mortality in high-risk patients – prompts an analysis, albeit brief, of certain methodological aspects.

Differences in individual risk and the prevalence of specific diseases and coexisting risk factors in the populations studied cannot be ignored, nor their importance underestimated. The natural history of atherosclerosis and its effects on endothelial function and morphological and functional characteristics, including reduction in mRNA expression of eNOS, may influence the response to predominantly endothelial stimuli in very different ways⁽²⁵⁾.

At the same time, the positive results obtained with other techniques, such as digital subtraction angiography and positron emission tomography, cannot be extrapolated to other studies using electrocardiographic exercise testing, since their diagnostic accuracy differs and they cannot identify which region is responsible for improved coronary flow, as it is known that the subendocardial region is most affected by effort-induced ischemia.

I feel this last point merits some attention. Although in the study under consideration⁽¹¹⁾, almost all the patients had clinically significant coronary artery disease, confirmed by previous arteriography or by previous documented myocardial infarction, it is widely accepted that exercise electrocardiography has limited sensitivity and predictive diagnostic accuracy, which can be further reduced by over-application of Bayesian analysis (relation of test performance to prevalence of the disease in the population), compared to results of other non-invasive diagnostic methods⁽²⁶⁾. All the above points raise doubts as to the comparative value, inter- and intra-individual, of exercise electrocardiography in assessing the efficacy of treatment.

In the future, new approaches to analysis of ST-segment response to effort, in particular indices of ST-segment depression adjusted to heart rate (HR) such as ST/HR slope and ST/HR index, may lead to greater diagnostic

seus resultados são comparados aos de outras estratégias diagnósticas não invasivas⁽²⁶⁾. No conjunto, tais razões levantam algumas dúvidas acerca do valor comparativo, inter e intra-individual, da electrocardiografia de esforço para a avaliação da eficácia de um tratamento.

A possível utilização, em trabalhos futuros, das novas abordagens de análise da resposta do segmento ST ao esforço, em particular os índices de depressão do segmento ST ajustados à frequência cardíaca (FC): a inclinação (*slope*) do ST/FC e o índice ST/FC, pode permitir uma maior acuidade diagnóstica (maior sensibilidade com especificidade elevada), uma melhor quantificação da gravidade e do sentido da doença coronária aterosclerótica⁽²⁶⁾ e um acervo maior de dados relacionados com o uso de fármacos cardio-vasoprotectores.

Entretanto, fica a certeza dos resultados favoráveis – únicos em termos de prevenção cardiovascular – reiteradamente demonstrados com as estatinas. O trabalho aqui publicado é um, entre outros, tantos exemplos! A discussão do significado clínico dos efeitos pleiotrópicos, tão frequentemente referidos e, por mim, aqui enunciados, está fora do âmbito deste comentário^(9, 27, 28).

Infelizmente, não há, de momento, qualquer forma para definir – em estudos *in vitro* ou em ensaios clínicos – o impacto destes efeitos nos resultados colhidos com as estatinas na aterogénese e nas suas sequelas clínicas, potencialmente fatais. Por isso, a redução efectiva e mantida do LDL-C, em doentes com um risco significativo cardiovascular, continua a ser o mecanismo primário dos benefícios clínicos registados com este grupo farmacológico e o objectivo a prosseguir nas estratégias de controlo do risco e de redução da morbilidade e mortalidade cardiovascular nos doentes coronários⁽²⁹⁾.

accuracy (greater sensitivity and high specificity), improved quantification of the severity and likely progress of atherosclerotic coronary disease⁽²⁶⁾ and more data on the use of cardiovascular protective drugs.

In the meantime, we are left with the favorable results – unique in terms of cardiovascular prevention – once again obtained with statins in the study presented here, which is one among many other examples. Discussion of the clinical significance of their pleiotropic effects, so often reported and reiterated here, is outside the scope of this editorial^(9, 27, 28).

Unfortunately, to date there is no way of determining, in *in vitro* studies or clinical trials, the impact of these effects on the results obtained with statins in atherogenesis and its clinical sequelae, which are potentially fatal. Thus, effective and sustained LDL-C reduction in patients with significant cardiovascular risk remains the principal mechanism behind the clinical benefits observed with this drug class and the goal of strategies designed to reduce risk and cardiovascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease⁽²⁹⁾.

Pedido de separatas para:

Address for reprints:

PEDRO MARQUES DA SILVA
Núcleo de Investigação Arterial
Hospital de Santa Marta
1169-024 LISBOA – PORTUGAL

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. de Divitiis M, Rubba P, Di Somma S, Liguori V, Galderisi M, Montefusco S, Carreras G, Greco V, Carotenuto A, Iannuzzo G, de Divitiis O. Effects of short-term reduction in serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996;78:763-8.
2. Aengevaeren WR, Uijen GJ, Jukema JW, Bruschke AV, van der Werf T. Functional evaluation of lipid-lowering therapy by pravastatin in the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1997;96:429-35.
3. Mostaza JM, Gomez MV, Gallardo F, Salazar ML, Martin-Jadraque, Plaza-Celemin L, Gonzalez-Maqueda I, Martin-Jadraque L. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:76-82.
4. Hosokawa R, Nohara R, Linxue L, Tamaki s, Hashimoto T, Tanaka M, Miki S, Sasayama S. Effect of long-term cholesterol-lowering treatment with HMG-CoA reductase inhibitor (simvastatin) on myocardial perfusion evaluated by thallium-201 single photon emission computed tomography. *Jpn Circ J* 2000;64:177-82.
5. Sasaki S, Nakagawa M, Nakata T, Azuma A, Sawada S, Takeda K, Asayama J. Effects of pravastatin on exercise electrocardiography test performance and cardiovascular mortality and morbidity in patients with hypercholesterolemia. *Lipid Intervention Study in Kyoto. Circ J* 2002;66:47-52.
6. Bogaty P, Dagenais GR, Poirier P, Boyer L, Auclair L, Pénin G, Jobin J, Arsenault M. Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;92:1192-5.
7. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:543-59.
8. Faggiotto A, Paoletti R. Do pleiotropic effects of statins beyond lipid alterations exist in vivo? What are they and how do they differ between statins? *Curr Atheroscl Rep* 2000;2:20-5.
9. Gotto Jr. AM, Farmer JA. Pleiotropic effects of statins: do they matter? *Curr Opin Lipidol* 2001;12:391-4.
10. Callahan AS. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms. *Curr Opin Lipidol* 2003;5:33-37.
11. Verri V, Cunha AB, Tessarolo LEB, Carneiro RC, Romão LJM. Redução da isquemia miocárdica após o tratamento com simvastatina nos pacientes com doença arterial coronária crônica. *Rev Port Cardiol* 2004.
12. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
13. Paoletti R, Gotto Jr AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004;109 (suppl. III):III-20-III-26).
14. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques. *Circulation* 2001;103:926-33.
15. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation* 2004;109 (suppl II):II-18 - II-26.
16. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
17. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1451-8.
18. Mason RP, Walter MF, Jacob RF. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. Role of microdomains and oxidative stress. *Circulation* 2004;109 (suppl II): II-34 - II-41.
19. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109 (suppl III):III-39 - III-43.
20. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura SI, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without coronary stenosis. *Circulation* 1996;94:3232-8.
21. Pitkanen OP, Raitakari OT, Niinikoski H, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki LM, Harkonen R et al. Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1705-11.
22. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994;90 808-17.
23. Eichstädt HW, Eskötter H, Hoffmann I, Amthauer HW, Weidinger G. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76 (suppl):122A-125A.
24. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, Hess MJ, Edens RP, Latifi R, Dudrick SJ. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease: a potential non-invasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation* 1994;89:1530-8.
25. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Lüscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 1998;97:2494-8.
26. Okin PM. Exercise electrocardiography. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:1075-90.
27. Palinski W, Napoli C. Unraveling pleiotropic effects of statins on plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1745-50.
28. Halcox JPI, Deanfield JE. Beyond the laboratory. Clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation* 2004; 109 (suppl II): II-42 - II-48.
29. Marques da Silva P, Silva JM, Gil VM. Prevenção Cardiovascular: Recomendações para a Abordagem do Risco Vascular Associado às Dislipidemias. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, em colaboração com a Sociedade Portuguesa de Aterosclerose e o apoio da Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral. *Rev Port Cardiol* 2002;21:1201-9.